

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Off nl ungsschrift
11 DE 3821540 A1

21 Aktenzeichen: P 38 21 540.3
22 Anmeld tag: 25. 6. 88
43 Offenlegungstag: 28. 12. 89

61 Int. Cl. 4:
C07 C 149/243

C 07 C 147/14
C 07 C 147/02
C 07 C 143/78
A 61 K 31/18
A 61 K 31/215
A 61 K 31/41

Behördeneigentum

DE 3821540 A1

71 Anmelder:

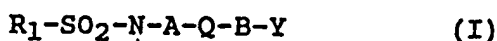
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

72 Erfinder:

Witte, Ernst-Christian, Dr.rer.nat., 6800 Mannheim, DE; Stegmeier, Karlheinz, Dr.rer.nat., 6148 Heppenheim, DE; Doerge, Liesel, Dr.med., 6840 Lampertheim, DE; Slater, Robert Antony, Dr., Letchworth, Hertfordshire, GB

54 Neue Sulfonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie solche Sulfonamide enthaltende Arzneimittel

Verbindungen der Formel I



in der

R₁ eine niedere Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1-6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3-7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der jeweilige Arylrest ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₂-C₁₂-Dialkylamino, C₁-C₆-Acylamino, C₁-C₁₈-Acyl, C₁-C₆-Alkylsulfenyl, -sulfinyl und -sulfonyl oder durch Azid substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, eine Aralkyl-, eine Aralkenyl- oder eine Acylgruppe,

A und B eine gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch C₁-C₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Summe der Kohlenstoffatome der Ketten A plus B wenigstens 4, maximal jedoch 11 beträgt,

Q Sauerstoff, Schwefel, eine Sulfonyl- oder eine Sulfinylgruppe, oder eine Aminogruppe



wobei für R₂ die obige Definition gilt,

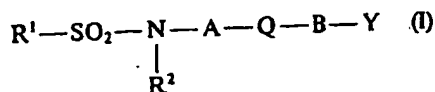
Y eine freie Carbonsäuregruppe, ein Carbonsäureester, ein Carbonsäureamid oder Hydroxymethyl oder Tetrazolyl bedeuten,

deren pharmakologisch verträgliche Salze und optische sowie E-Z-Isomere bzw. deren Gemische, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen und/oder Durchblutungsstörungen.

DE 3821540 A1

Beschreibung

Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte Sulfonamide und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die solche Verbindungen der nachfolgenden Formel I enthalten:



In Formel I bedeuten

R¹ eine niedere Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der jeweilige Arylrest ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆-Alkyl, C₁–C₆-Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆-Alkylamino, C₂–C₁₂-Dialkylamino, C₁–C₆-Acylamino, C₁–C₁₆-Acyl, C₁–C₆-Alkylsulfenyl-, -sulfinyl und -sulfonyl oder durch Azid substituiert sein kann;

R² ein Wasserstoffatom, eine C₁–C₆-Alkyl-, eine Aralkyl-, eine Aralkenyl- oder eine Acylgruppe,

A und B eine gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1–10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch C₁–C₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Summe der Kohlenstoffatome der Ketten A plus B wenigstens 4, maximal jedoch 11 beträgt,

Q Sauerstoff, Schwefel, eine Sulfonyl- oder eine Sulfinylgruppe, oder eine Aminogruppe



wobei für R² die obige Definition gilt, und

Y eine freie Carbonsäuregruppe, ein Carbonsäureester, ein Carbonsäureamid, oder Hydroxymethyl oder Tetrazolyl.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere zeigen sie eine ausgezeichnete antagonistische Wirkung gegenüber Thromboxan A₂ sowie gegen Prostaglandin-endoperoxide. Sie inhibieren die Aggregation von Blutplättchen und verhindern die Konstriktion der glatten Muskulatur sowie die Bronchokonstriktion. Sie sind außerdem wertvolle Heilmittel zur Behandlung pathologischer Veränderungen der Nierenfunktion.

Diese Eigenschaften machen sie zu wertvollen Heilmitteln zur Behandlung beispielsweise zu kardiovaskulären Erkrankungen und von Asthma und zur Prophylaxe einer Schocklunge. Sie können weiterhin verwendet werden bei Organtransplantationen und Nierendialyse und sind geeignet, Rezidive bei Magengeschwüren zu verhindern. Eine besondere Bedeutung liegt in der Möglichkeit, thrombotische Prozesse günstig zu beeinflussen oder zu verhindern. Sie sind zur Behandlung peripherer arterieller Verschlusskrankheiten geeignet und können beispielsweise gegen cerebrale und ischaemische Zustände eingesetzt werden.

A und B sind jeweils acyclische, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1–10 linearen Kohlenstoffatomen, von denen eines oder mehrere an beliebiger Stelle durch eine oder zwei C₁–C₃-Alkylgruppen substituiert sein können, die auch gemeinsam eine Alkylkette $-(\text{CH}_2)_m-$ bilden können, wobei m die Bedeutung 2–5 hat und die Summe der Ketten-Kohlenstoffatome der Ketten A plus B mindestens 4, maximal jedoch 11 beträgt.

Bevorzugte Kohlenwasserstoffgruppen A sind die folgenden:

$-(\text{CH}_2)_n-$, wobei n die Zahlen 1 bis 6 darstellt; sowie
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ mit der Bedeutung $m = 1$ und 2 und $n = 2, 3, 4$ und 5 .

Die bevorzugten Kohlenwasserstoffgruppen B sind die folgenden:

$-(\text{CH}_2)_p-$ wobei p die Zahlen 1 bis 7 darstellt, sowie
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ mit der Bedeutung $q = 0$ bis 6 und
 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ wobei r die Zahlen 0 bis 5 darstellt.

Bevorzugte Substituenten der A- bzw. B-Ketten sind Methyl- und Ethyl, insbesondere Methyl. Sollten die beiden Substituenten der A- bzw. B-Ketten gemeinsam eine Alkylgruppe $-(\text{CH}_2)_m-$ bedeuten, so ist $m = 5$ bevorzugt, und es liegt ein 6-Ring zugrunde, wenn die Substituenten am gleichen C-Atom sind.

Niedere Alkyl- oder Alkenylreste R₁ und vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl sowie Propenyl. Cycloalkylreste R₁ sind vorzugsweise Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Ein Aralkylrest R₁ bedeutet bevorzugt Benzyl, der Phenetyl, ein Aralkenylrest R₁ Cinnamyl und ein Arylrest R₁ Phenyl oder Naphthyl, wobei die jeweiligen Phenylreste ein- oder mehrfach durch Halogen, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, Hydroxy, Methylamino, Diethylamino, Autamino, Acetyl, Octanoyl, Hexadecanoyl, Methylsulfenyl, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Azid substituiert sein können. Besonders bevorzugte Reste R₁ sind 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 3-Trifluormethylphenyl-, 4-Methylphenyl- und 4-Cyanophenyl.

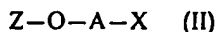
R^2 bedeutet normalerweise Wasserstoff, kann aber auch Methyl, Benzyl, 4-Chlorbenzyl, Cinnamyl, 4-Chlorcinnamyl Benzoyl oder Acetyl bedeuten.

Als Halogenatom kommen Fluor, Chlor und Brom in Frage.

Beansprucht werden auch alle durch Verzweigung der A- bzw. B-Kette entstehenden optischen Isomere, Isomerengemische bzw. Razemate. Beansprucht werden weiterhin für den Fall, daß die Ketten A bzw. B Alkencharakter tragen, sämtliche sich daraus ergebende mögliche Isomere, d. h. die (Z)-, die (E)-Form und Gemische aus beiden. 5

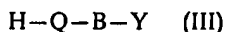
Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt für den Fall, daß Q ein Sauerstoff-, ein Schwefelatom oder eine Gruppe $-NR^2-$ darstellt, in der Weise, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II 10



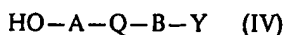
in welcher A die oben angegebene Bedeutung hat, Z eine Schutzgruppe für die Hydroxylfunktion ist und X hier und in allen anderen Fällen einen reaktiven Rest (wie z. B. Halogen oder einen Sulfonsäureesterrest wie z. B. Mesylat oder Tosylat) darstellt, 15

in an sich bekannter Weise mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

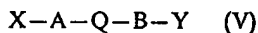


in welcher Q Sauerstoff, Schwefel oder eine Funktion $-NR^2-$ darstellt und B und Y die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt. 20

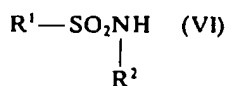
Anschließend spaltet man die Schutzgruppe Z ab, wandelt die Hydroxylgruppe der nun entstandenen Verbindung IV 25



in eine Gruppe X um und setzt die Verbindung der allgemeinen Formel V



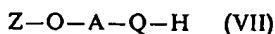
mit einem Sulfonamid der allgemeinen Formel VI 30



um. 35

Die in den Formeln V und VI benutzten Symbole X, A, Q, B, Y, R^1 und R^2 haben jeweils die oben angegebene Bedeutung. 40

b) Umgekehrt lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel I auch darstellen, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VII 45

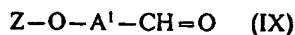


in welcher Z und A die oben angegebene Bedeutung haben und Q Sauerstoff, Schwefel oder eine $-NR^2-$ Gruppe darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII 50

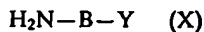


in welcher X, B und Y die oben angegebene Bedeutung haben, zur Umsetzung bringt, wiederum die Schutzgruppe Z abspaltet, die Verbindung IV in V umwandelt und letztere mit einem Sulfonamid VI reagieren läßt. 55

c) Für den Fall, daß Q der Formel I eine $>NH$ -Gruppe darstellt, läßt man eine Verbindung der allgemeinen Formel IX



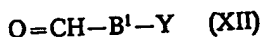
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X 60



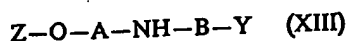
reagieren, oder aber man bringt eine Verbindung der allgemeinen Formel XI 65



mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel XII

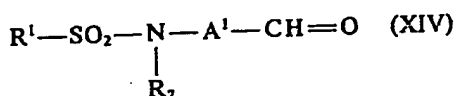


zur Umsetzung. Die in beiden Fällen entstehenden SCHIFF-Basen werden zum Amin der allgemeinen Formel XIII

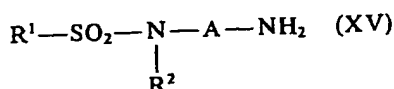


hydriert. In den Formeln IX und XII bedeuten A^1 und B^1 jeweils um ein Kohlenstoffatom verkürzte Reste A und B: Dieses Kohlenstoffatom trägt hier den Oxo-Sauerstoff. Da nach Abspaltung von Z und Umwandlung der Hydroxylgruppe der Verbindung XIII in eine Gruppe X diese Gruppe X mit der sekundären Aminogruppe reagieren kann, muß diese Aminogruppe intermediär geschützt werden.

Bevorzugt ist ein Verfahren, bei dem man
c.) einen Aldehyd der allgemeinen Formel XIV



mit einem Amin der allgemeinen Formel X bzw. ein Amin der allgemeinen Formel XV



mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel XII umgesetzt und die jeweils entstehenden SCHIFF-Basen hydriert.

d) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X eine Sulfinylgruppe darstellt, werden durch Umsetzung der entsprechenden Sulfenylverbindungen mit geeigneten Oxidationsmitteln dargestellt.

d₁) Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X eine Sulfonylgruppe bedeutet, erfolgt entweder
— durch Oxidation der entsprechenden Sulfenylverbindungen oder
— durch Weiteroxidation der entsprechenden Sulfinylverbindungen mit geeigneten Oxidationsmitteln.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Verbindungen der allgemeinen Formel II bzw. die Umsetzung von Verbindungen VII mit Verbindungen VIII erfolgt zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels. Als solche Agenzien kommen z. B. Alkalicarbonat, Alkalihydroxide, aber auch Alkoholate niederer aliphatischer Alkohole infrage. Für den Fall, daß Q ein Sauerstoffatom darstellt, haben sich Alkalihydride besonders bewährt.

Als Reaktionsmedium kommen niedere aliphatische Alkohole, aliphatische Ketone oder aprotische Lösungsmittel wie DMF oder Benzol infrage.

Die Abspaltung der Schutzgruppe Z erfolgt nach literaturbekannten Verfahren. So wird z. B. ein Tetrahydro-pyranylether durch Behandeln mit warmen, verdünnten Mineralsäuren gespalten.

Die Umwandlung der freien Hydroxylgruppe der Verbindungen IV in eine reaktive Gruppe X erfolgt z. B. durch Umsetzen mit Mesylchlorid oder Tosylchlorid in Pyridin, wobei Mesylate oder Tosylate entstehen. Als reaktive Gruppe X kommen aber auch Halogenatome infrage.

Zur Umwandlung von aliphatischem Hydroxyl in Halogen stehen zahlreiche Verfahren zur Verfügung. Bevorzugt ist die Umwandlung in Brom, welche entweder durch Umsetzen der Hydroxyverbindung IV mit einem anorganischen Säurebromid wie z. B. PBr_3 erfolgt, oder man bildet zunächst ein Mesylat oder ein Tosylat und läßt dieses mit Lithiumbromid in Aceton reagieren, wobei die Bromide in hoher Ausbeute entstehen.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Sulfonamid der Formel VI wird bevorzugt so durchgeführt, daß man im Falle primärer Sulfonamide zwei Mol Sulfonamid mit einem Mol Natriumalkoholat in Alkohol umsetzt, das Gemisch eindampft und das trockene Natriumsalz mit V in DMF reagieren läßt. Im Falle sekundärer Sulfonamide arbeitet man dagegen mit einem Molverhältnis von 1 : 1 : 1. Wählt man zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln XIII bzw. I ($Q = NH$) den Weg über die Bildung von SCHIFF-Basen, so läßt man zweckmäßig den entsprechenden Aldehyd mit dem notwendigen primären Amin in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Ethanol reagieren und reduziert die SCHIFF-Base, ohne sie zu isolieren, durch Zugabe von Natriumborhydrid. Im Falle wenig aktiver Reaktanten wird die Bildung der SCHIFF-Base durch azeotropes Auskochen des gebildeten Wassers erzwungen. Die Reduktion der SCHIFF-Basen kann auch durch Hydrieren an einem Katalysator wie z. B. Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle erfolgen. Die Oxidation der Sulfenylverbindungen zu den Sulfinyl- bzw. Sulfonylverbindungen erfolgt entweder mit inorganischen Oxidationsmitteln wie H_2O_2 , $NaJO_4$, $KMnO_4$, $NaClO$ oder Ox_n , oder mit einer organischen Persäure wie z. B. m-Chlorperbenzoesäure. Als Lösungsmittel kommen Wasser, niedere

aliphatische Carbonsäure wie z. B. Essigsäure, oder chlorierte Kohlenwasserstoffe in Betracht.

Die Herstellung der Sulfinylverbindungen erfolgt durch Zugabe von einem Äquivalent des betreffenden Oxidationsmittels zur Sulfenylverbindung.

Zur Vermeidung der Bildung der Sulfonylverbindungen kann auch mit Sauerstoff in Gegenwart von Cerammon-nitrat in Acetonitril, unter Bedingungen wie sie von Riley et al. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1986, 1097 angegeben werden, oxidiert werden.

Vorteilhaft ist auch die Oxidation mittels Oxon in Methylenchlorid in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators in Analogie zu Evans et al. Synth. Comm. 16, 1207 (1986).

Die Herstellung der Sulfonylverbindungen erfolgt durch Zugabe von zwei Äquivalenten des Oxidationsmittels zur Sulfenylverbindung oder von einem Äquivalent zur Sulfinylverbindung.

Die nachträgliche Einführung von Alkylgruppen R^2 in einen sekundären Sulfonamidrest erfolgt durch Umsetzen des Natriumsalzes des Sulfonamids mit einem Alkylhalogenid oder einem Alkylmesylat bzw. -tosylat in einem polaren Lösungsmittel wie z. B. DMF.

Die nachträgliche N-Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher $Q = -NH-$ bedeutet, kann nach bekannten Methoden durchgeführt werden. Bevorzugt ist die Umsetzung mit einem Alkylhalogenid oder einem Dialkylsulfat in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie z. B. Natriumhydroxid.

Zur Acylierung des Sulfonamidrestes setzt man das sekundäre Sulfonamid I ($R^2 = H$) mit einem Acylhalogenid um, wobei man als Halogenwasserstoff-akzeptor ein tertiäres Amin wie Triethylamin oder Pyridin verwendet. Als Lösungsmittel benutzt man entweder einen Überschuß des tertiärenamins oder ein inertes Lösungsmittel wie z. B. Methylenchlorid, Benzol oder DMF. In gleicher Weise erfolgt die nachträgliche Einführung von Acylresten R^2 in den sekundären Aminrest ($I, Q = -NH-$). Anstelle des Acylhalogenids kann in beiden Fällen auch ein gemischtes Anhydrid oder ein aktiver Ester als Acylierungsmittel dienen.

Die gegebenenfalls im Anschluß an die Kondensation durchzuführende Umwandlung des Substituenten Y erfolgt beispielsweise durch Verseifen der Carbonsäureester ($R^4 = \text{Alkyl}$) zu den entsprechenden Carbonsäuren ($R^4 = H$) mit Mineralsäuren oder Alkalihydroxiden in einem polaren Lösungsmittel (z. B. Wasser, Methanol, Ethanol, Dioxan oder Aceton). Vorteilhaft wird die Verseifung mit einer starken Base (wie Natrium- oder Kaliumhydroxid) in einem Gemisch aus Methanol und Wasser bei Raumtemperatur oder bei mäßig erhöhten Temperaturen durchgeführt. Umgekehrt kann man aber auch die Carbonsäuren in üblicher Weise verestern oder Ester mit einem bestimmten Rest R^4 durch Umestern in einen Ester mit einem anderen Rest R^4 umwandeln. Die Veresterung der Carbonsäuren wird zweckmäßig in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie z. B. Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure oder in Gegenwart eines stark sauren Ionenaustauschharzes vorgenommen. Umesterungen hingegen erfordern den Zusatz einer geringen Menge einer basischen Substanz, z. B. eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids oder eines Alkalialkoholats. Für die Veresterung der Carboxylgruppe bzw. für eine Umesterung eignen sich prinzipiell alle Alkohole. Bevorzugt sind die niederen einwertigen Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol oder Alkohole mit anderen funktionellen Gruppen, wie Ethanolamin oder Glykolether.

Die erfindungsgemäßen, von den Carbonsäuren der allgemeinen Formel I abgeleiteten Amide werden bevorzugt nach an sich bekannten Methoden aus den Carbonsäuren oder ihren reaktiven Derivaten (wie z. B. Carbonsäurehalogeniden, -estern, -aziden, -anhydriden oder gemischten Anhydriden) durch Umsetzung mit Aminen hergestellt. Als Aminokomponenten kommen z. B. Ammoniak, Alkylamine, Dialkylamine, aber auch Aminoalkohole wie z. B. Ethanolamin und 2-Aminopropanol sowie Aminosäuren wie z. B. p-Aminobenzoesäure, β -Alanin und andere infrage. Andere wertvolle Aminokomponenten sind Alkyl-, Aralkyl- und Arylpiperazine, sowie 5-Aminotetrazol.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Y die Bedeutung $-CH_2OH$ hat, geht man zweckmäßig von Verbindungen I aus, in denen Y eine Carboxylfunktion ($R^4 = H$) oder eine Esterfunktion ($R^4 = \text{Alkyl}$) darstellt.

Zur Reduktion der Carboxylfunktion sind alle für diesen Zweck üblichen Reduktionsmittel geeignet, z. B. komplexe Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid oder Dibal, oder Boran-addukte wie z. B. $BH_3 \cdot THF$. Die Reduktion kann aber auch vorteilhaft durch Reduzieren eines Derivates der Carbonsäure, z. B. eines gemischten Anhydrids aus der Carbonsäure und einem Kohlensäurehalbester, erfolgen. Als Reduktionsmittel verwendet man hier bevorzugt komplexe Borhydride wie z. B. $NaBH_4$ in protischen Lösungsmitteln.

Für die Reduktion von Carbonsäureestern zu primären Alkoholen gibt es zahlreiche literaturbekannte Verfahren. Bevorzugte Reduktionsmittel sind auch hier komplexe Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumalanat oder DIBAL.

Zur Herstellung von Salzen mit pharmakologisch verträglichen organischen oder anorganischen Basen, wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Methylglukamin, Morpholin oder Ethanolamin können die Carbonsäuren mit den entsprechenden Basen umgesetzt werden. Auch Mischungen der Carbonsäuren mit einem geeigneten Alkalicarbonat bzw. -hydrogencarbonat kommen in Betracht.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette der festen hochmolekulare Polymeren (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0,5 bis 40 und vorzugsweise 1,0 bis 20 mg/kg Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I sowie deren Estern und Amidene die folgenden:

- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-3-thia-octansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-4-thia-octansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-5-thia-octansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-7-thia-octansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-4-thia-octansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-5-thia-octansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-7-thia-octansäure,
- (Z)-8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-6-en-octansäure,
- (E)-8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-6-en-octansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-aza-octansäure,
- N-(4-Chlorbenzyl)-8-(4-chlor-benzolsulfonamido)-3-aza-octansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-oxa-octansäure,
- 8-(4-Fluor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-4-thia-octansäure,
- 8-(4-Methyl-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-5-thia-octansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-3-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-4-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-5-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-6-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-7-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-8-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-4-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-5-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-6-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-7-thia-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-8-thia-nonansäure,
- (Z)-9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-6-en-nonansäure,
- (Z)-9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-7-en-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-aza-nonansäure,
- N-Methyl-9-(4-chlor-benzolsulfonamido)-3-aza-nonansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-oxa-nonansäure,
- 9-(3-Methyl-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure,
- 9-(4-Methoxy-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-3-thia-nonansäure,
- 9-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-3-thia-nonansäure,
- 9-(4-Fluor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-6-thia-nonansäure,
- 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-6-aza-octansäure,
- 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-6-aza-nonansäure.

Beispiel 1

8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäure

a) 8-Hydroxy-3-thia-octansäure-ethylester

Zu einem Gemisch aus 20,4 g (0,17 mol) Thioglykolsäureethylester, 200 ml Ethanol und 0,17 mol Natriumethylat (in Form einer 30%igen Lösung) tropft man eine Lösung aus 28,4 g (0,17 mol) 5-Brom-pentanol und 200 ml Ethanol, erhitzt zwei Stunden auf Rückflußtemperatur und destilliert anschließend im Vakuum das Ethanol ab. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, die Lösung wird mehrmals mit Eiswasser extrahiert, dann über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute 31,9 g (91% d. Th.), farbloses Öl.

b) 8-(Methansulfonyloxy)-3-thia-octansäure-ethylester

Bei -5°C tropft man innerhalb 30 min zu einem Gemisch aus 30,1 g (0,146 mol) 8-Hydroxy-3-thia-octansäure-ethylester, 200 ml Methylenchlorid und 22,2 g (0,219 mol) abs. Triethylamin eine Lösung aus 16,7 g (0,146 mol) Methansulfonylchlorid und 150 ml Methylenchlorid und rührt weitere 30 min bei 0°C. Dann wird mit eiskalter 2 N-Schwefelsäure und anschließend mit Eiswasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich

eingedampft.

Ausbeute 38,3 g (93% d. Th.), farbloses Öl.

c) 8-Brom-3-thia-octansäure-ethylester

Man rührt ein Gemisch aus 38,2 g (0,134 mol) 8-Methansulfonyloxy-3-thia-octansäure-ethylester, 100 ml Aceton und 23,4 g (0,269 mol) Lithiumbromid drei Stunden bei Raumtemperatur, saugt ab und dampft ein. Nach Aufnehmen in Methylenchlorid, Ausschütteln mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wird eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Ligroin + Ether (15 + 1 Vol) Ausbeute 24,1 g (67% d. Th.), farbloses Öl.

d) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäureethylester

Eine Lösung aus 28,5 g (0,149 mol) 4-Chlorbenzolsulfonamid, 80 ml Methanol und 13,8 ml einer 30%igen Natriummethylat-Lösung wird kurz gerührt, dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man gibt nun 200 ml abs. DMF und 20,9 g (0,0743 mol) 8-Brom-3-thia-octansäure-ethylester zu und rührt 3 Stunden bei 70–80°C. Dann wird in Eiswasser eingerührt und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wäscht man mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Die etherische Lösung des Eindampfrückstandes wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, dann dampft man wiederum ein. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Ligroin. Nach Umkristallisieren aus wäßrigem Ethanol 19,0 g (67% d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 48–49°C.

e) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäure

Ein Gemisch aus 5,0 g (0,013 mol) des nach d) erhaltenen Esters, 20 ml Ethanol und 20 ml 2 N NaOH wird 2 Stunden bei 50–60°C gerührt, dann destilliert man im Vakuum das Ethanol ab, versetzt mit etwas Wasser und extrahiert mit Ether. Die wäßrige Phase wird nun mit verd. HCl angesäuert und das ausfallende Produkt abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus wäßrigem Ethanol Ausbeute 3,6 g (78% d. Th.) mit dem Schmp. 93–94°C.

Beispiel 2

8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäure-3-oxid

a) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäure-ethylester-3-oxid

Man rührt ein Gemisch aus 5,9 g (13,2 mmol) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäure-ethylester, 200 ml Ethanol, 150 ml Wasser und 3,11 g (14,5 mmol) Natriumperiodat 8 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert dann im Vakuum das Ethanol ab und verdünnt den Eindampfrückstand mit etwas Wasser. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, dann getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Man verreibt den öligen Rückstand mit Ligroin, saugt das auskristallisierte Produkt ab und kristallisiert aus Ethanol um. Ausbeute 4,0 g (77% d. Th.), Schmp. 85–86°C.

b) Die freie Säure erhält man durch Verseifen des nach a) erhaltenen Ethylesters in einer zu Beispiel 1e analogen Verfahrensweise. Ausbeute 76% d. Th., Schmp. 91–92°C.

Beispiel 3

8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäure-3,3-dioxid

a) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäure-ethylester-3,3-dioxid

Man hält ein Gemisch aus 5,0 g (13,2 mmol) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-octansäure-ethylester-3-oxid, 15 ml Ethanol, 8 ml Wasser und 5,65 g (26,4 mmol) Natriumperiodat 8 Stunden auf Rückflußtemperatur und arbeitet in gleicher Weise auf wie in Beispiel 2a) beschrieben. Ausbeute 80% d. Th., Schmp. 55–57°C (Ethanol).

b) Die freie Säure erhält man durch Verseifen des nach a) erhaltenen Ethylesters in einer zu Beispiel 1e) analogen Verfahrensweise. Ausbeute 73% d. Th., Schmp. 193–194°C (aus 66%iges Ethanol).

Beispiel 4

9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 über folgende Stufen dargestellt:

a) 9-Hydroxy-3-thia-nonansäure-ethylester aus 6-Chlor-hexanol und Thioglykolsäure-ethylester.

Ausbeute 93% d. Th., farbloses Öl.

b) 9-(Methansulfonyloxy)-3-thia-nonansäure-ethylester.

Rohausbeute 94% d. Th., farbloses Öl.

c) 9-Brom-3-thia-n nansäur - thylester.

Ausbeute 78% d. Th., farbloses Öl.

d) 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-n nansäure-ethylester.

Ausbeute 72% d. Th., farbloses Öl.

5 e) 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure. Ausbeute 51% d. Th., Schmp. 104–105°C (Heptan + Ethylacetat).

B ispiel 5

10 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure-3-oxid erhält man in zu Beispiel 2 analoger Weise durch Oxidation von 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure-ethylester zu

a) 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure-ethylester-3-oxid.

Ausbeute 72% d. Th., Schmp. 72–74°C (nach Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat) und Verseifen

15 zur

b) Säure:

Ausbeute 62% d. Th., Schmp. 105–106°C (aus 66%igem Ethanol).

Beispiel 6

20 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure-3,3-dioxid erhält man in zu Beispiel 3 analoger Weise durch Oxidation von 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure-ethylester zu

a) 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-nonansäure-ethylester-3,3-dioxid.

Ausbeute 92% d. Th., farbloses Öl und Verseifen zur

25 b) Säure: Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 40 Vol. Methylenchlorid, 8 Vol. Methanol und 1 Vol. Wasser: Ausbeute 51% d. Th., Schmp. 109–110°C.

Beispiel 7

30 (Z)-9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-7-en-nonansäure

a) (Z)-9-Tetrahydropyranloxy-3-thia-7-en-nonansäure-ethylester

35 Zu einem Gemisch aus 70 ml Ethanol, 59 mmol Natriummethylat (in Form einer 30%igen methanolischen Lösung) und 7,13 g (59 mmol) Thioglykolsäure-ethylester tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung aus 70 ml Ethanol und 13,0 g (59 mmol) (Z)-6-Tetrahydropyranloxy-4-hexen-yl-chlorid und hält anschließend zwei Stunden auf Rückflußtemperatur.

40 Danach wird im Vakuum Ethanol abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mehrmals ausgeethert. Man trocknet die etherische Lösung mit Natriumsulfat, dampft ein und fraktioniert im Vakuum. Ausbeute 13,4 g (75% d. Th.), farbloses Öl, Sdp. bei 0,13 mbar: 165–167°C.

b) 9-Hydroxy-3-thia-7-en-nonansäure-ethylester

45 Ein Gemisch aus 50 ml Ethanol, 15 ml 2 N H₂SO₄ und 11,5 g (38 mmol) der nach a) erhaltenen Tetrahydropyranloxyverbindung wird 5 Stunden bei 80°C gerührt. Dann destilliert man das Ethanol ab, gießt auf Eis und ethert aus. Die etherische Lösung wird mit verd. Natronlauge, dann mit Wasser extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Fraktionieren im Vakuum ergibt 3,5 g (42% d. Th.) farbloses Öl, Sdp. bei 0,666 mbar: 135°C.

50 c) 9-Methansulfonyloxy-3-thia-7-en-nonansäure-ethylester

in Analogie zu Bsp. 1b) aus der nach b) erhaltenen Hydroxyverbindung und Methansulfonylchlorid. Ausbeute 76% d. Th., farbloses Öl.

55 d) 9-Brom-3-thia-7-en-nonansäure-ethylester

in Analogie zu Bsp. 1c) aus der nach c) erhaltenen Methansulfonyloxy-verbindung und Lithiumbromid. Ausbeute 96% d. Th., farbloses Öl.

60 e) (Z)-9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-7-en-nonansäure-ethylester

in Analogie zu Bsp. 1d) aus der nach d) erhaltenen Bromverbindung und 4-Chlor-benzolsulfonamid. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ether (1 Vol.) und Cyclohexan (2 Vol.) Ausbeute 62% d. Th., farbloses Öl.

65 f) (Z)-9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-thia-7-en-n nansäur

in Analogie zu Bsp. 1e) durch Hydrolyse des Ethylesters.

Ausbeute 81% d. Th., farbloses Öl.

Beispiel 8

7-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-5-thia-heptansäure

5

a) 7-Hydroxy-2,2-dimethyl-5-thia-heptansäure-ethylester

Ein Gemisch aus 5,6 g (25,1 mmol) 4-Brom-2,2-dimethyl-butansäure-ethylester, 50 ml Ethanol, 25,1 mmol Natriummethylat (in Form einer 30%igen methanolischen Lösung) und 2,0 g 2-Mercapto-ethanol wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum eingedampft. Nun wird Wasser zugegeben und ausgeethert. Die etherische Lösung wird mit kalter 1 N NaOH extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

10

Ausbeute 5,0 g (90% d. Th.), farbloses Öl.

b) 7-Brom-2,2-dimethyl-5-thia-heptansäure-ethylester

15

Durch Umsetzen der nach a) erhaltenen Hydroxyverbindung mit Methansulfonylchlorid in Analogie zu Bsp. 1b) erhält man die entsprechende Methansulfonyloxyverbindung, welche in Analogie zu Bsp. 1c) mit LiBr zur Bromverbindung umgesetzt wird.

20

Ausbeute roh: fast quantitativ, farbloses Öl.

c) 7-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-5-thia-heptansäure-ethylester

in Analogie zu Bsp. 1d) aus der nach b) erhaltenen Bromverbindung und 4-Chlor-benzolsulfonamid
Ausbeute 68% d. Th., farbloses Öl.

25

d) 7-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-5-thia-heptansäure

durch Verseifen des Ethylesters in Analogie zu Bsp. 1e).

30

Ausbeute 84% d. Th., Schmp. 112–113°C.

In Analogie dazu lassen sich herstellen:

2. 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-6-thia-octansäure über folgende Stufen:

a) 8-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester aus 5-Brom-2,2-dimethyl-pentansäure-ethylester und 2-Mercapto-ethanol. Rohausbeute quantitativ, farbloses Öl.

35

b) 8-Brom-2,2-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester aus 8-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester und Methansulfonylchlorid und anschließende Umsetzung der entstandenen Methansulfonyloxyverbindung mit Lithiumbromid.

Ausbeute 62% d. Th., farbloses Öl.

40

c) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester aus 8-Brom-ethylester-2,2-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester und 4-Chlor-benzolsulfonamid.

Ausbeute 63% d. Th., farbloses Öl.

d) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-2,2-dimethyl-6-thia-octansäure durch Verseifen des Ethylesters.

Ausbeute 96% d. Th., Schmp. 107–109°C.

45

3. 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-6-thia-octansäure über folgende Stufen:

a) 8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester

Ein Gemisch aus 50 ml DMSO und 42,2 mmol Natriumhydrid wird 45 min auf 80°C gehalten. Dann kühlt man auf Raumtemperatur ab, gibt 3,3 g (42,2 mmol) 2-Mercapto-ethanol und dann 10,0 g (42,2 mmol) 5-Brom-3,3-dimethyl-pentansäure-ethylester zu und rührt drei Stunden bei Raumtemperatur. Dann gießt man in Wasser und ethert aus. Die Etherphase wird mit Natriumsulfat getrocknet, dann eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 1 Vol. Ether und 1 Vol. Cyclohexan 6,8 g (70% d. Th.), farbloses Öl.

50

b) 8-Brom-3,3-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester aus 8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester und Methansulfonylchlorid und anschließende Umsetzung der entstandenen Methansulfonyloxyverbindung mit Lithiumbromid.

Ausbeute roh: quantitativ, farbloses Öl.

55

c) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester aus 8-Brom-3,3-dimethyl-6-thia-octansäure-ethylester und 4-Chlor-benzolsulfonamid. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 2 Vol. Ether und 7 Vol. Ligroin.

Ausbeute 71% d. Th., farbloses Öl.

60

d) 8-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3,3-dimethyl-6-thia-octansäure durch Verseifen des Ethylesters.

Ausbeute 92% d. Th., farbloses Öl.

Beispiel 9

65

9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-oxa-nonansäure

a) Zu einer Suspension von 0,4 g Kupferpulver in einer leicht siedenden Lösung von 5,0 g 6-Bromhexan 1 in 15 ml Essigester wird unter heftigem Rühren 15 Minuten lang eine kalte Lösung von 2,5 g Diazessigsäureethylester in 5 ml Essigester zugetropft. Danach wird 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, wobei 4,7 g eines öligen Rückstandes erhalten wird. In dem Rückstand werden 35 ml Essigester 5,0 g 6-Bromhexanol und zusätzlich 0,4 g Kupferpulver zugegeben und die oben beschriebenen Reaktion wiederholt, wobei eine Lösung von 3,4 g Diazoessigsäureethylester in 15 ml Essigester zugegeben wird.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird ein bernsteinfarbendes Öl (9,2 g) erhalten, das über eine Silicagel-Säule mit Chloroform gereinigt wird. Es werden 5,2 g 6-Bromhexyloxyessigsäureethylester als farbloses Öl erhalten.

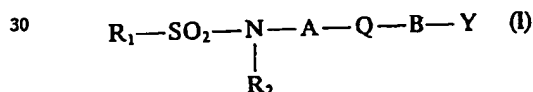
b) Eine Mischung von 2,0 g 6-Bromhexyloxyessigsäureethylester, 4,0 g 4-Chlor-benzolsulfonamid und 8,7 g wasserfreies Kaliumcarbonat in 25 ml trockenem Dimethylformamid werden 4 Stunden lang bei 110°C–120°C gerührt. Die Mischung wird im Vakuum so weit eingeeengt, bis ein schmieriger Brei entsteht, zu dem Wasser und Dichlormethan gegeben wird. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 4,4 g eines orangefarbenen Öls erhalten wird. Die Reinigung erfolgt mit einer Chlorform/Essigester-Mischung auf einer Silicagel-Säule. Es werden 800 mg 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-oxa-nonansäureethylester als farbloses Öl erhalten.

c) 700 mg 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-oxa-nonansäureethylester werden mit einer warmen Mischung aus verdünnter Natronlauge und Ethanol hydrolysiert. Die Mischung wird in Vakuum auf 20% des Volumens eingeeengt, mit Ether extrahiert und mit verdünnter Schwefelsäure auf ca. pH 2 angesäuert. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der getrocknete Extrakt eingedampft, wobei ein farbloses Öl entsteht, das bei längerem Stehen fest wird. Nach Umkristallisation mit Dichlormethan/Ether erhält man 300 mg 9-(4-Chlor-benzolsulfonamido)-3-oxa-nonansäure.

Fp: 91–92°C.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



in der

R₁ eine niedere Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der jeweilige Arylrest ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆-Alkyl, C₁–C₆-Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino; C₁–C₆-Alkylamino, C₂–C₁₂-Dialkylamino, C₁–C₆-Acylamino, C₁–C₁₈-Acyl, C₁–C₆-Alkylsulfenyl, -sulfinyl und -sulfonyl oder durch Azid substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁–C₆-Alkyl-, eine Aralkyl-, eine Aralkenyl- oder eine Acylgruppe,

A und B eine gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1–10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch C₁–C₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Summe der Kohlenstoffatome der Ketten

A plus B wenigstens 4, maximal jedoch 11 beträgt, Q Sauerstoff, Schwefel, eine Sulfonyl- oder eine Sulfinylgruppe, oder eine Aminogruppe



wobei für

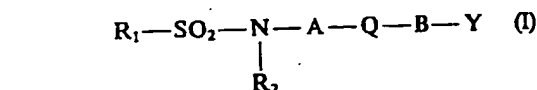
R₂ die obige Definition gilt,

Y eine freie Carbonsäuregruppe, ein Carbonsäureester, ein Carbonsäureamid oder Hydroxymethyl oder Tetrazolyl

bedeuten,

deren pharmakologisch verträgliche Salze und optische sowie E-Z-Isomere bzw. deren Gemische.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in der

R₁ eine niedere Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der jeweilige Arylrest ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆-Alkyl, C₁–C₆-Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amin, C₁–C₆-Alkylamino, C₂–C₁₂-Dialkylamino, C₁–C₆-Acylamino, C₁–C₁₆-Acyl, C₁–C₆-Alkylsulfenyl, -sulfinyl und -sulfonyl oder durch Azid substituiert sein kann,

5

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁–C₆-Alkyl-, eine Aralkyl-, eine Aralkenyl- oder eine Acylgruppe, A und B eine gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1–10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch C₁–C₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Summe der Kohlenstoffatome der Ketten A plus B wenigstens 4, maximal jedoch 11 beträgt,

Q Sauerstoff, Schwefel, eine Sulfonyl- oder eine Sulfinyl-gruppe, oder eine Aminogruppe

10



15

wobei für R₂ die obige Definition gilt,

Y eine freie Carbonsäuregruppe, eine Carbonsäureester, ein Carbonsäureamid oder Hydroxymethyl oder Tetrazolyl

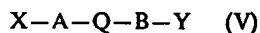
20

bedeuten,

deren pharmakologisch verträgliche Salze und optische sowie E-Z-Isomere bzw. deren Gemische, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel V

25



in der

A, B und Y die angegebene Bedeutung haben,

30

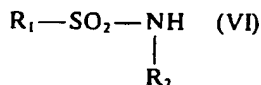
X einen reaktiven Rest und

Q Sauerstoff, Schwefel oder eine > NH-Gruppe

darstellen,

mit einem Sulfonamid der Formel VI

35



40

in der

R₁ und R₂ die angegebene Bedeutung haben,

45

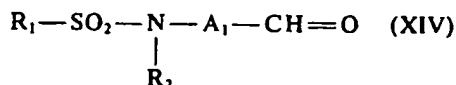
umsetzt,

anschließend gewünschtenfalls den Schwefel zu Sulfinyl- oder Sulfonyl-Gruppen oxidiert sowie die > NH-Gruppe in üblicher Weise mit R₂ substituiert oder

b) für den Fall, daß eine > NH—R₂-Gruppe darstellte,

eine Verbindung der Formel XIV

50



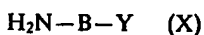
55

in der

R₁ und R₂ die angegebene Bedeutung haben und A₁ ein um 1 C-Atom verkürzter Rest A darstellen,

60

mit einer Verbindung der Formel X

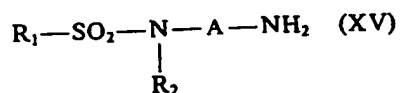


in der

65

B und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

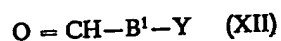
umsetzt bzw. eine Verbindung der Formel XV



in der

R_1 , R_2 und A die angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel XII



in der

Y die angegebene Bedeutung hat und B^1 ein um 1 C-Atom verkürzter Rest B darstellt,

umsetzt und die erhaltenen Schiffschen Basen hydriert und anschließend gegebenenfalls die Gruppe $>\text{N}-\text{H}$ in üblicher Weise mit R_2 substituiert, und gewünschtenfalls die erhaltenen Isomerengemische in üblicher Weise auftrennt sowie die erhaltenen Verbindungen in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe.

4. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

5. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Durchblutungsstörungen.